第40章

THE GONADAL HORMONES & INHIBITORS

生殖腺荷爾蒙與抑制劑

1.THE OVARY.

(ESTROGENS, PROGESTINS, OTHER OVARIAN HORMONES, ORAL CONTRACEPTIVES, INHIBITORS & ANTAGONISTS, & OVULATION-INDUCING AGENTS)

女性性激素主要成分二大類為estrogen 及 progestin , 此二者對女性第二性徵的發展 , 懷孕的控制、排卵、月經控制有重要的功能。

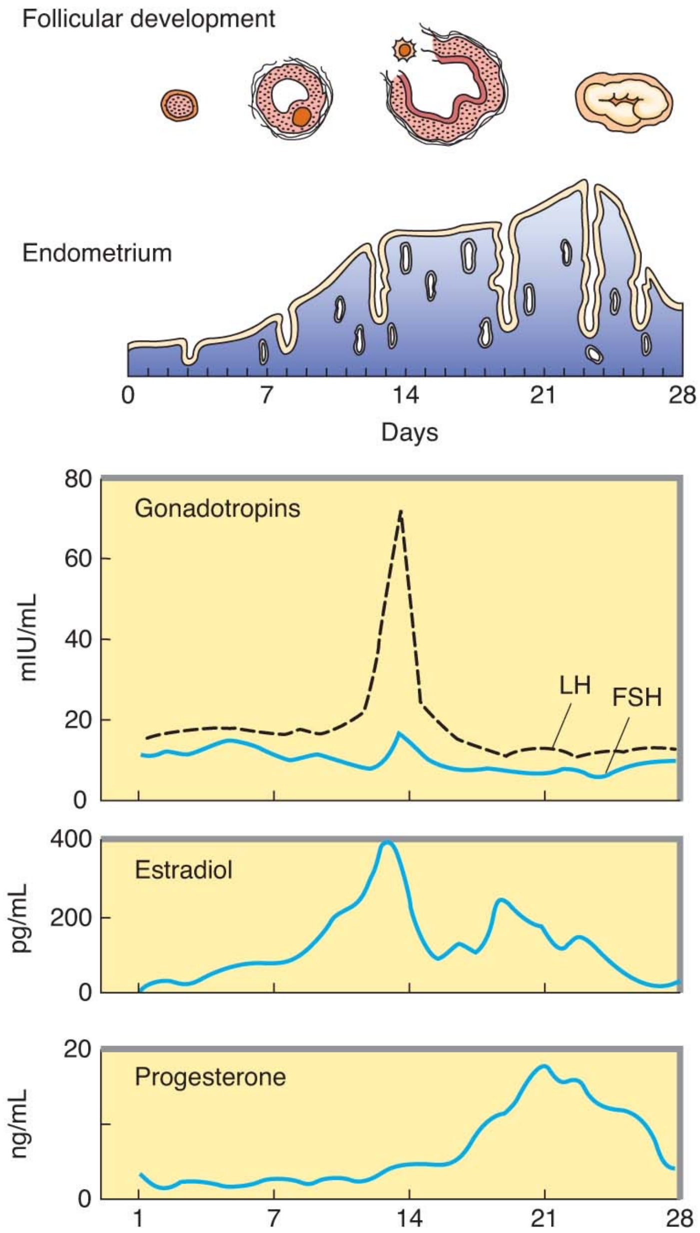
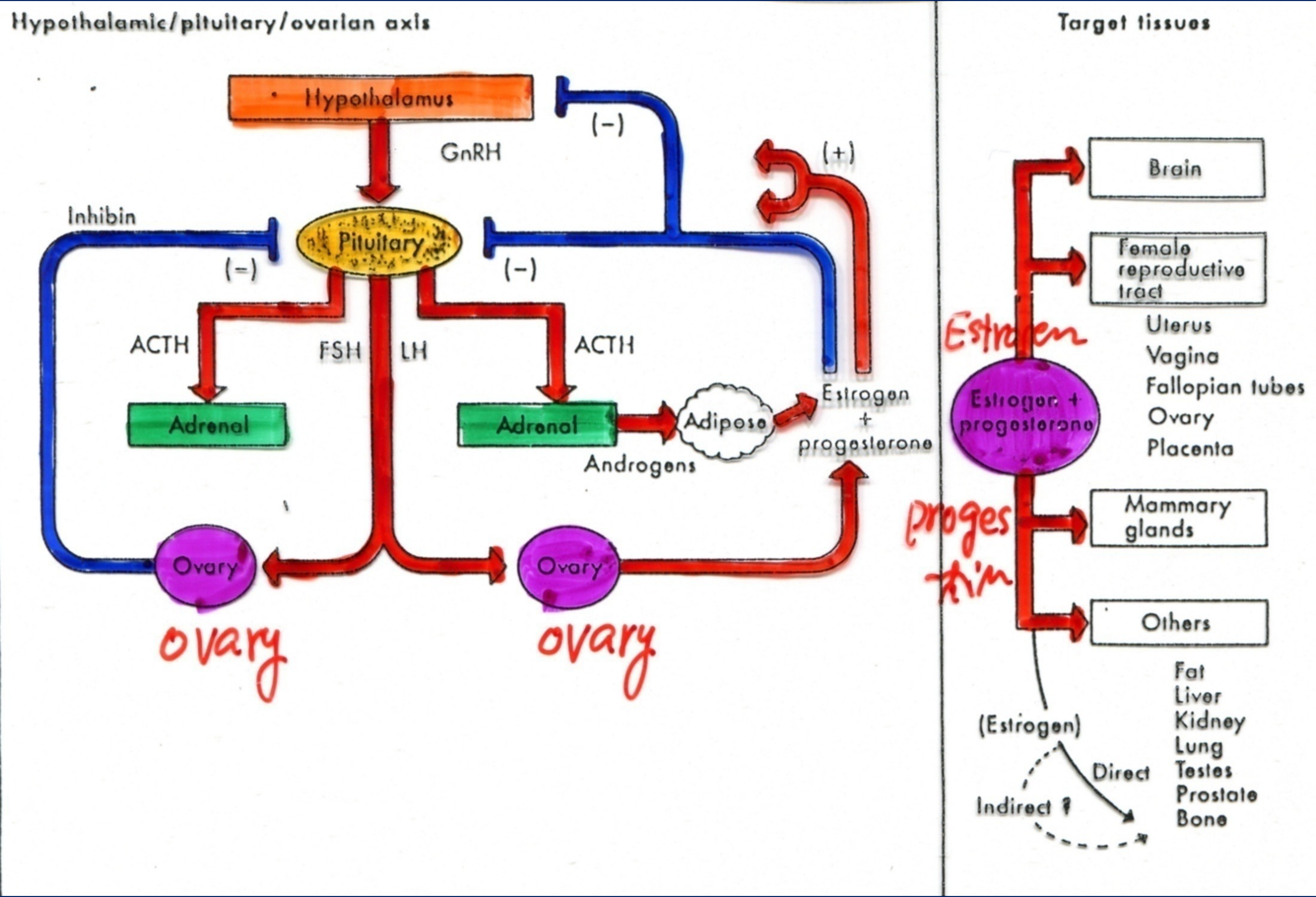
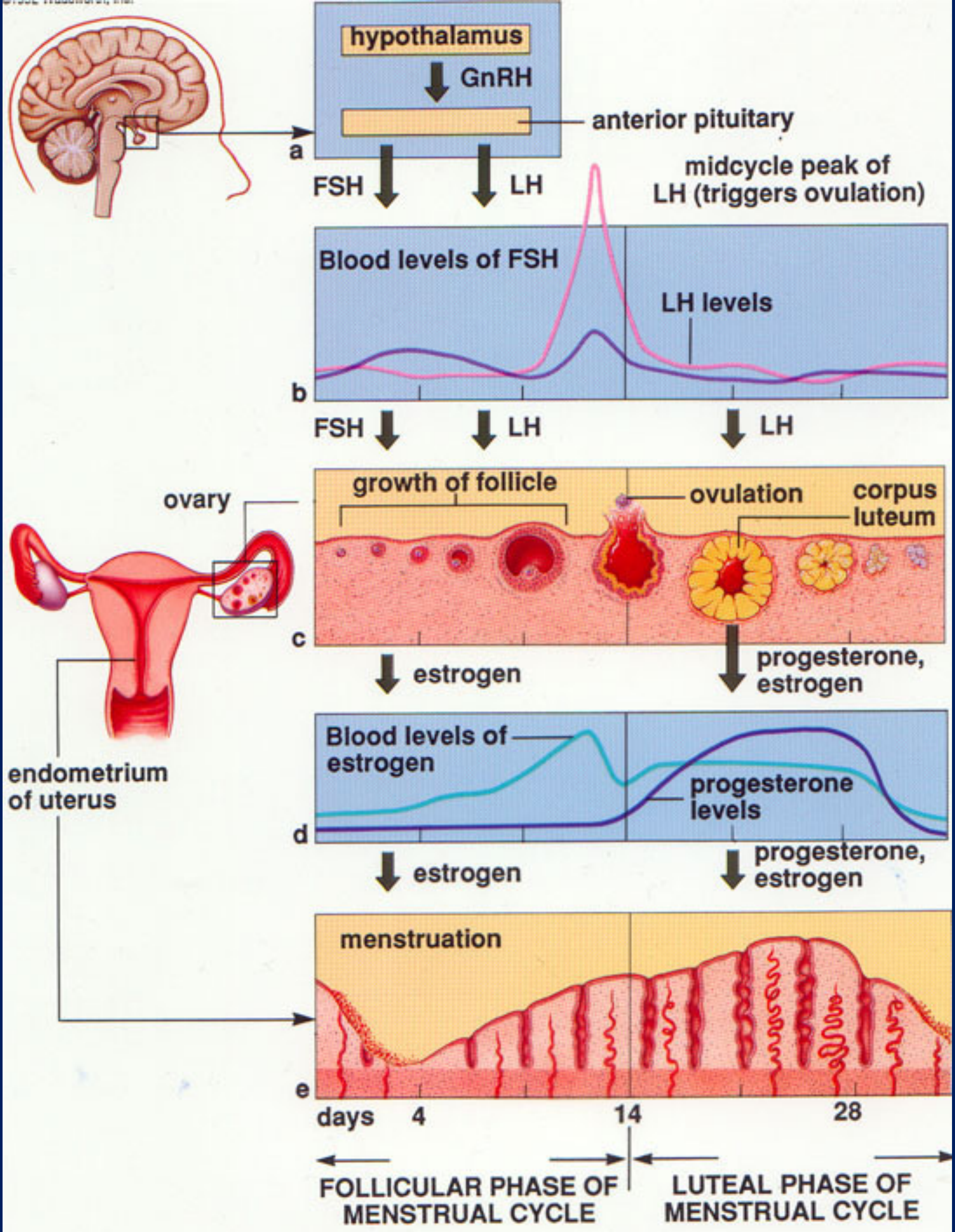


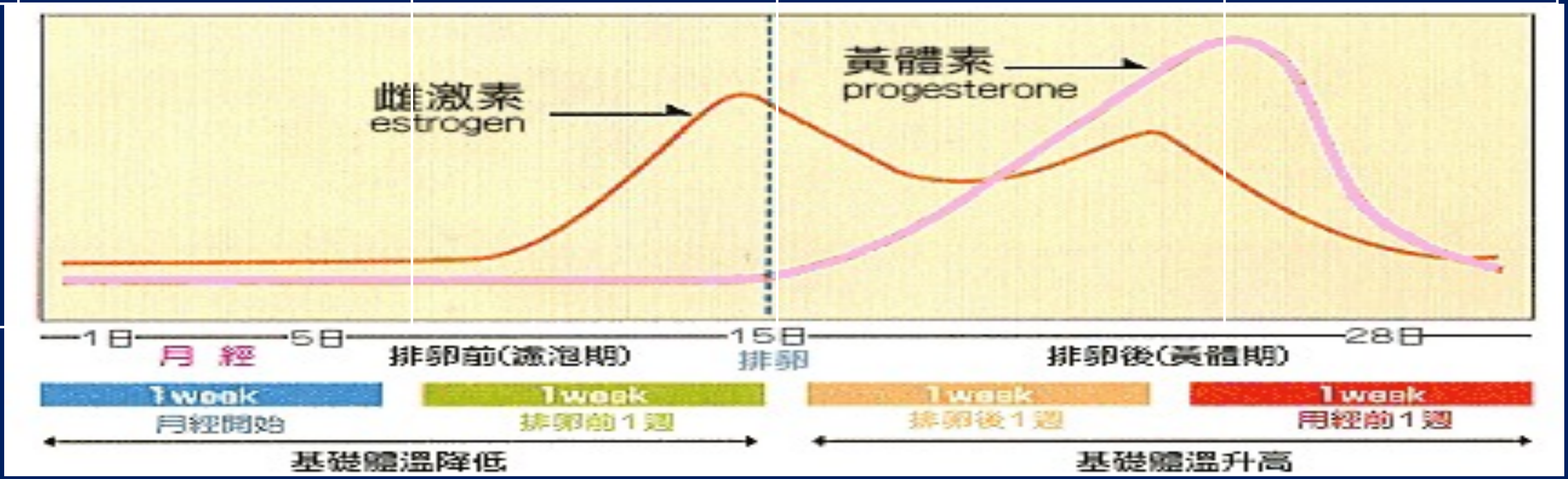
FIGURE 40–1 The menstrual cycle, showing plasma levels of pituitary and ovarian hormones and histologic changes.


Hypothalamic/pituitary/ovarian axis
Target tissues
Hypothalamus
GnRH
(−)
(+)
Inhibin
Pituitary
(−)
(−)
ACTH
FSH
LH
ACTH
Adrenal
Adrenal
Adipose
Androgens
Estrogen + progesterone
Ovary
Ovary
ovary
ovary
Brain
Female reproductive tract
Uterus
Vagina
Fallopian tubes
Ovary
Placenta
Estrogen
Estrogen + progesterone
Progesthin
Mammary glands
Others
Fat
Liver
Kidney
Lung
Testes
Prostate
Bone
(Estrogen)
Direct
Indirect ?


hypothalamus
GnRH
anterior pituitary
a
FSH
LH
midcycle peak of
LH (triggers ovulation)
Blood levels of FSH
LH levels
b
FSH
LH
LH
growth of follicle
ovulation
corpus
luteum
ovary
c
estrogen
progesterone,
estrogen
Blood levels of
estrogen
progesterone
levels
endometrium
of uterus
d
estrogen
progesterone,
estrogen
menstruation
e
days 4
14
28
FOLLICULAR PHASE OF
MENSTRUAL CYCLE
LUTEAL PHASE OF
MENSTRUAL CYCLE

身心變化&月經週期

	月經期	濾泡期 (排卵前一週）	黃體前期 (排卵後一週)	黃體後期 (月經前一週）
身體變化	血液循環差、手腳冰冷，容易疲倦	雌激素升高，身體狀況最佳，新陳代謝速率快	黃體素逐漸升高，進入敏感期，輕微經前症候群症狀開始出	水份滯留造成水腫、乳房漲痛、便秘（經前症候群）
心理變化	情緒不佳 容易沮喪	心情愉快 充滿自信	情緒緊繃 心情不定	月經壓力 焦躁不安
荷爾蒙變化				



一、Estrogens 雌性激素

◆ **Nature Estrogens**

1. 女性體內有三種estrogens :

(1) 17-β-estradiol (E_2) : 為ovary 分泌的雌激素

(2) estriol (E_3) : 為 placenta 分泌的雌激素

(3) estrone (E_1) : 為17-β-estradiol 之代謝物，主要由卵巢分泌及停經後出現之雌性激素。

一、Estrogens 雌性激素

2. Biosynthesis

腦下垂體所分泌 FSH 刺激 estrogen 合成

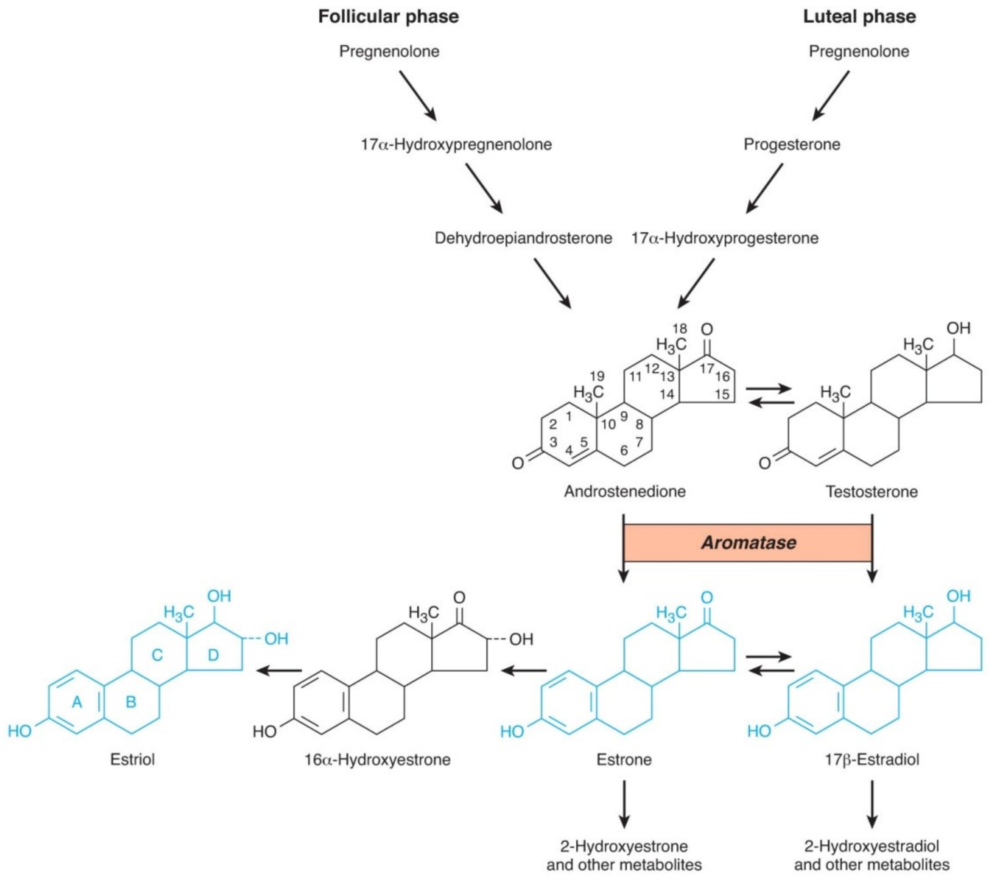


FIGURE 40–2 Biosynthesis and metabolism of estrogens and testosterone.

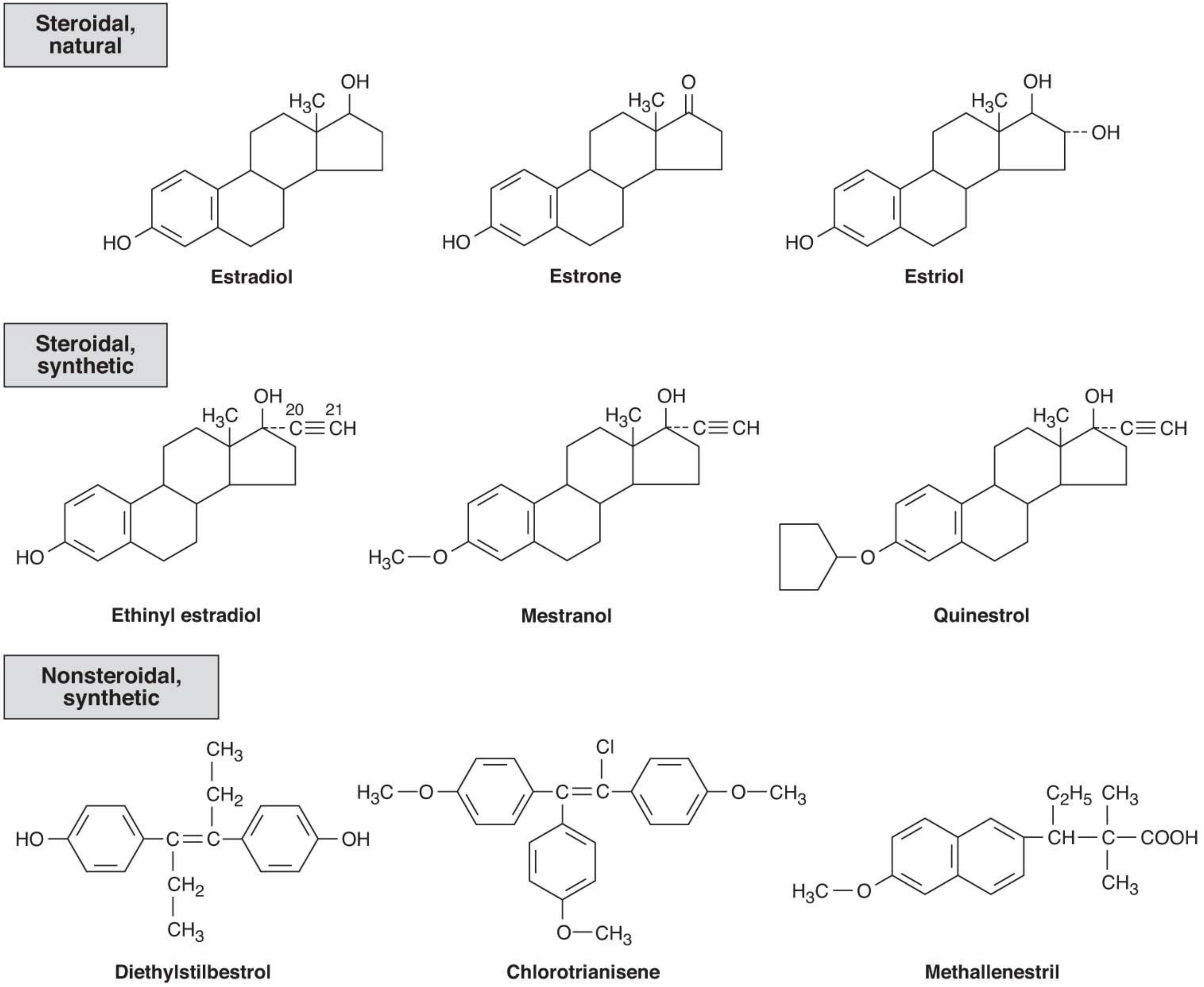


FIGURE 40–3 Compounds with estrogenic activity.

◆ Pharmacokinetics

1. estradiol bind:

strongly－α_2-globulin (sex hormone-binding globulin 〔SHBG〕)

less affinity－albumin

2. 治療使用之動情激素

*一般可從皮膚、黏膜及胃腸道吸收

* 局部給藥亦可引起全身性之作用

*在胃腸道吸收快速而完全

口服療效差之因:代謝快速

C_{17}-ethinyl estradiol 口服具療效

◆Pharmacokinetics

3. Metbolism :

(1) 在liver 中轉化為：

- estrone
- Estriol
- 2-hydroxylated derivatives conjugated metabolites

(2) excreted in bile

◆ Physiologic Effects

A. Mechanism :

plasma estradiol

→diffusion or transport to target cell nucleus

→bind to estrogen receptors (heat shock proteins)

→此 estrogen-protein complex 可產生特別之 mRNA

→促使蛋白質合成

.

B. Female Maturation 成熟:

刺激陰道、子宮……發育

女性第二性徵

促進骨骼的發育

使脂肪存積於皮下層，出現肥滿體型

◆ Physiologic Effects

C. Endometrial Effects 子宮內膜：

*在月經週期之濾泡期，在無黃體素存在下，增加子宮內膜及間質細胞之增生。

D. Metabolic Effects：

1. 可維持女性皮膚與血管壁之結構
2. 拮抗 parathyroid hormone 對 bone 之作用

   ↓bone resorption 吸收，但不會刺激bone formation
3. ↓腹瀉時之腸蠕動
4. 參與 liver 之代謝作用

E. Effects on Blood Coagulation :

1. 增加 blood coagulability

   ↑factors II,VII,IX,and X

   ↓antithrombin III

2. ↑plasminogen level

   ↓platelet adhesiveness

3. ↑high-density lipoproteins (HDL) , triglyceride .

   ↓low-density lipoproteins (LDL) , cholesterol.

   註：不是↓TG

F. Other Effects :

1. 誘發progesterone receptor 之合成
2. estrous behavior (in animals) 求偶
3. libido (in humans) 性慾
4. 調節交感神經系統對平滑肌之作用
5. 增加Na^+及水之retention ↑
6. feed back 抑制 GnRH
7. 刺激prolactin

◆ Clincal Uses :

A. Primary Hypogonadism :

1. 由於卵巢切除或停經所引者

或由於 11-13 歲之 primary hypogonadism

可使用 conjugated estrogen 0.3 mg

or ethinyl estradiol 5-10 μg 1-21 day/month 治療之

2. 使用於卵巢切除、停經，改善月經困難，卵巢機能不良，女孩發育不良。

3. 因ethinyl estradiol能抑制GnRH (GnRH促進排卵)

∴可做口服避孕藥。

B. Postmenopausal 停經後 Hormonal Therapy :

1. 改善更年期障礙 Menopause

   女性 45 歲以後由於 estrogen ↓

   ∴月經不規則、盜汗、冷感、焦慮、心悸，可用

   estrogen 治療之。

2. 預防停經以後的骨鬆症。

C. Other Uses :

1. ∵ estrogen 能抑制 GnRH (GnRH 促進排卵)

   ∴ 可做口服避孕藥 (estrogen)

2. Estrogen 可治療前列腺 (prostate) 的carcinoma。

   因使血中性腺荷爾蒙鍵結球蛋白增加

   →androgen 的 binding form 增加

   →free form 減少

   →androgen 作用降低

◆ Adverse Effect

1. 使用 Estrogen 治療， 會造成停經後出血 postmenopausal bleeding (Estrogen 增加 plasminogen ↑ 減少血小板附著性 ↓)
2. 胸部壓痛 breast tenderness
3. Hyperpigmentation 過度色素沉著
4. migraine headache(可用 **5-HT$_{1D}$ agonist sumatriptan** 治療之)
5. 罹患乳癌發生率↑
6. 長期使用，致血栓症 (Estrogen 增加凝血VII to X)
7. Estrogen 可降低血中總膽固醇，↓LDL 並↑ HDL (但不能降低TG) ∴未停經婦女得冠狀動脈疾病比率較男性低

- **Contraindications :**

不能用於子宮內膜癌或乳癌之病人。

- **Preparations & Dosages**

Ethinyl estradiol : 0.005~ 0.02 mg /day

Antiestrogen : tamoxifen

治療 breast cancer

註：tamoxifen進入細胞後與激素受器結合，改變基因表達。

TABLE 40–1 Commonly used estrogens.

Preparation	Average Replacement Dosage
Ethinyl estradiol	0.005–0.02 mg/d
Micronized estradiol	1–2 mg/d
Estradiol cypionate	2–5 mg every 3–4 weeks
Estradiol valerate	2–20 mg every other week
Estropipate	1.25–2.5 mg/d
Conjugated, esterified, or mixed estrogenic substances:	
Oral	0.3–1.25 mg/d
Injectable	0.2–2 mg/d
Transdermal	Patch
Quinestrol	0.1–0.2 mg/week
Chlorotrianisene	12–25 mg/d
Methallenestril	3–9 mg/d

二、Progesterone 黃體素

◆ **Nature Progestins : progesterone**

1. 腦下垂體所分泌LH

   → 黃體素合成

   主要由黃體 Corpus luteum 所分泌

2. Natural progestin 是 progesterone

   另外 17-α，20α，20β-hydroxyprogesterone

   亦具有較弱活性

3. Progesterone 主要負責腺體發育

4. 在月經期的黃體素 (luteal phase) progesterone ↑ 濃度很快升高，可調節esrtogen 對子宮之作用，亦使基礎體溫升高之因素

5. 如無懷孕，則血中progesterone 濃度會降低，而子宮內膜脫落

6. 黃體素是下列之前驅物：estrogen , androgen , adrenocortical steroids .

7. 正常血中 0.03 μg/dl

◆Synthetic Progestins :

TABLE 40–2 **Properties of some progestational agents.**

	Route	Duration of Action	Activities[1]				
			Estrogenic	*Androgenic*	*Antiestrogenic*	*Antiandrogenic*	*Anabolic*
Progesterone and derivatives							
Progesterone	IM	1 day	–	–	+	–	–
Hydroxyprogesterone caproate	IM	8–14 days	sl	sl	–	–	–
Medroxyprogesterone acetate	IM, PO	Tabs: 1–3 days; injection: 4–12 weeks	–	+	+	–	–
Megestrol acetate	PO	1–3 days	–	+	–	+	–
17-Ethinyl testosterone derivatives							
Dimethisterone	PO	1–3 days	–	–	sl	–	–
19-Nortestosterone derivatives							
Desogestrel	PO	1–3 days	–	–	–	–	–
Norethynodrel[2]	PO	1–3 days	+	–	–	–	–
Lynestrenol[3]	PO	1–3 days	+	+	–	–	+
Norethindrone[2]	PO	1–3 days	sl	+	+	–	+
Norethindrone acetate[2]	PO	1–3 days	sl	+	+	–	+
Ethynodiol diacetate[2]	PO	1–3 days	sl	+	+	–	–
L-Norgestrel[2]	PO	1–3 days	–	+	+	–	+

[1]**Interpretation:** + = active; – = inactive; sl = slightly active. Activities have been reported in various species using various end points and may not apply to humans.

[2]See Table 40–3.

[3]Not available in USA.

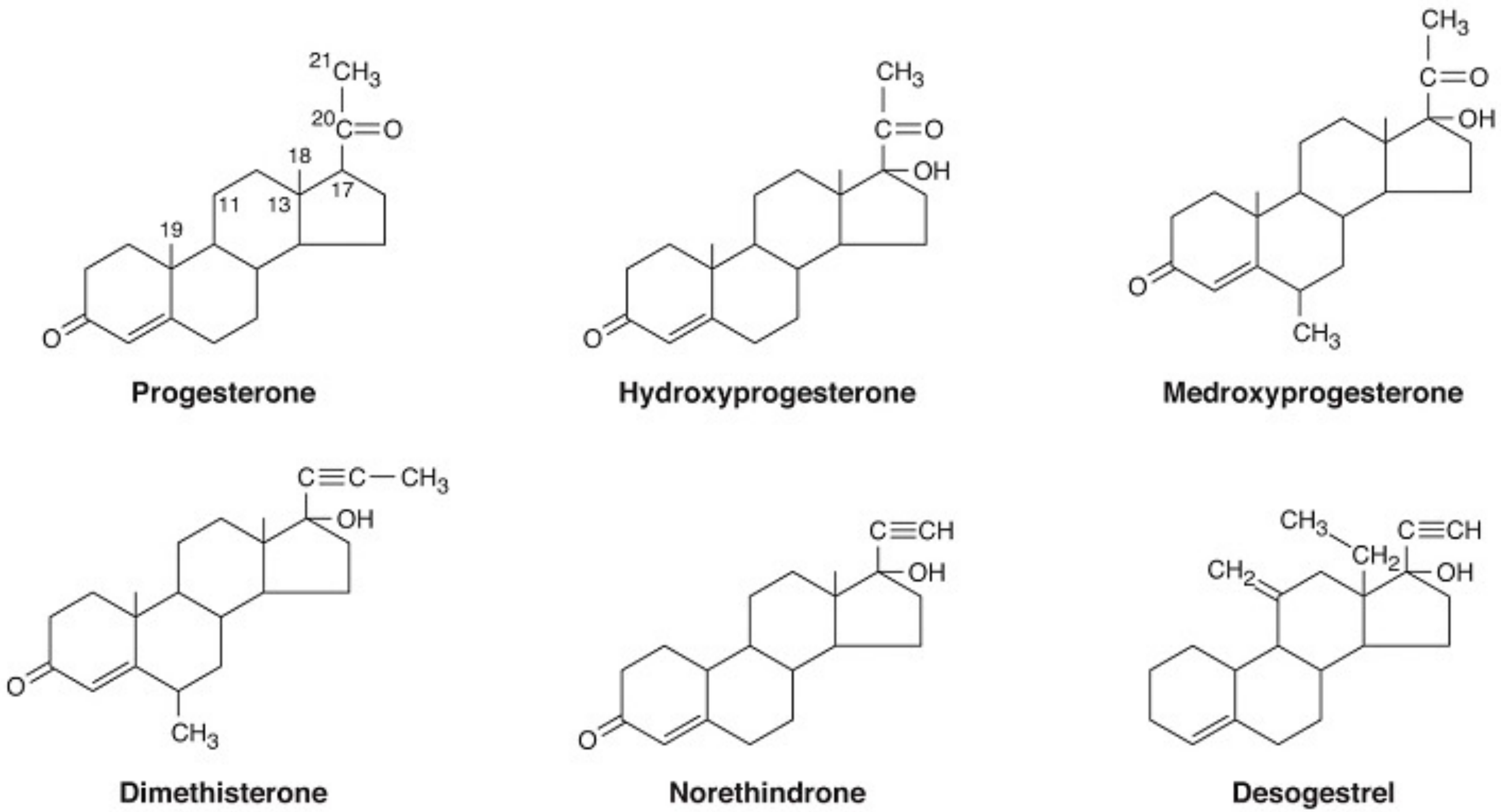


FIGURE 40–4 Progesterone and some progestational agents in clinical use.

◆ Pharmacokinetics :

1. $t_{1/2}$ =5 min

2. in liver : progesterone → pregnanediol ,

conjugated with glucuronic acid

◆ Physiologic Effects :

A. Mechanism

bind to progesterone receptors (nucleus)→activate gene transcription

B. Effects of Progesterone

a) 幫助懷孕，受精卵著床

b) 抑制子宮收縮，減少子宮緊張力

c) 阻止新的卵泡成熟，抑制排卵

d) 促進乳腺發育

e) 促進lipoprotein lipase ，活性↑

f) 改變碳水化合物之代謝

g) 使HDL↓， LDL↑(與 estrogen 作用相反)

h) 能與aldosterone 競爭 mineralocorticoid receptor，而增加鈉和水的排除

i) 體溫↑(0.6°C)

- Clinical Uses of Progestinss :
  - (1) 避孕：造成無排卵，無月經(停經)
  - (2) 治療婦女不易懷孕
  - (3) 經痛
  - (4) 慢性子宮出血
  - (5) 習慣性流產

◆ Adverse Effects :

(1) 升高血壓 ↑

(2) 減少血中 HDL ↓

(3) 膽結石

(4) 多毛

◆ 禁忌 : 黃體素單獨或組合避孕藥→血壓↑

progestin 加 estrogen →breast cancer ↑

◆ 製劑

Medroxyprogesterone USP I.M.

狄波 Depo provera UPJOHN

◆ Other Ovarian Hormones

Relaxin

正常卵巢尚分泌 testosterone 等

→從卵巢抽取之 Polypeptide

→臨床治療痛經 (dysmenorrhea)

→使用於早產 (Premature labor)

滯產 (Prolonged labor)

三、Hormonal Contraception
(Oral & Implanted Contraceptives)

1. estrogen 及 progestin 併用

* 選擇性之抑制 pituitary function

→ inh. Ovulation

* 可抑制排卵，並改變子宮頸黏液、子宮內膜、活動力及輸卵管分泌，所有這些變化，皆降低受孕可能性。

三、Hormonal Contraception
(Oral & Implanted Contraceptives)

2. 製劑

- Loestin : Ethinyl estradiol 0.02 mg 動情素

  Norethindrone 1 mg 黃體素

  按時服用，懷孕率 0.5~1%

  失敗者 p’t 服用 phenytoin ，抗生素。

- Mestranol (合成estrogen ，併用)
- Norgestrel (合成 progestin ，可單用或併用)

三、 Hormonal Contraception
(Oral & Implanted Contraceptives)

3. 副作用

1) 輕：噁心、頭痛。

2) 中：體重↑，Acne ，多毛

3) 嚴重：血栓栓塞 (thrombin inhibitor↓ ，antithrombin III↓) 心肌梗塞、癌、水腫。

註： 男性避孕藥Gossypol常發生hypokalemia之患者有短暫性麻痹的危險。

四、 Estrogen &Progesterone Inhibitor & Antagonist

1. Tamoxifen

1) 競爭抑制 estrogen
2) 治療 breast cancer (停經後婦女)
3) 使用於乳癌對tamoxifen有抗藥性時，可使用 anastrozole (Arimidex)
4) Anastrozole：a selective nonsteroidal inhibitor of aromatase.

四、 Estrogen &Progesterone Inhibitor & Antagonist

2. **Clomiphene** : a nonsteroidal stimulator of pituitary release of human gonadotropin .

(1) 干擾 estradiol的負迴饋抑制效果，使濾泡一次成熟多個卵，可用於治療不排卵的病人。對停經後婦女無效。

(2) 可使睪丸產生更多的精子。

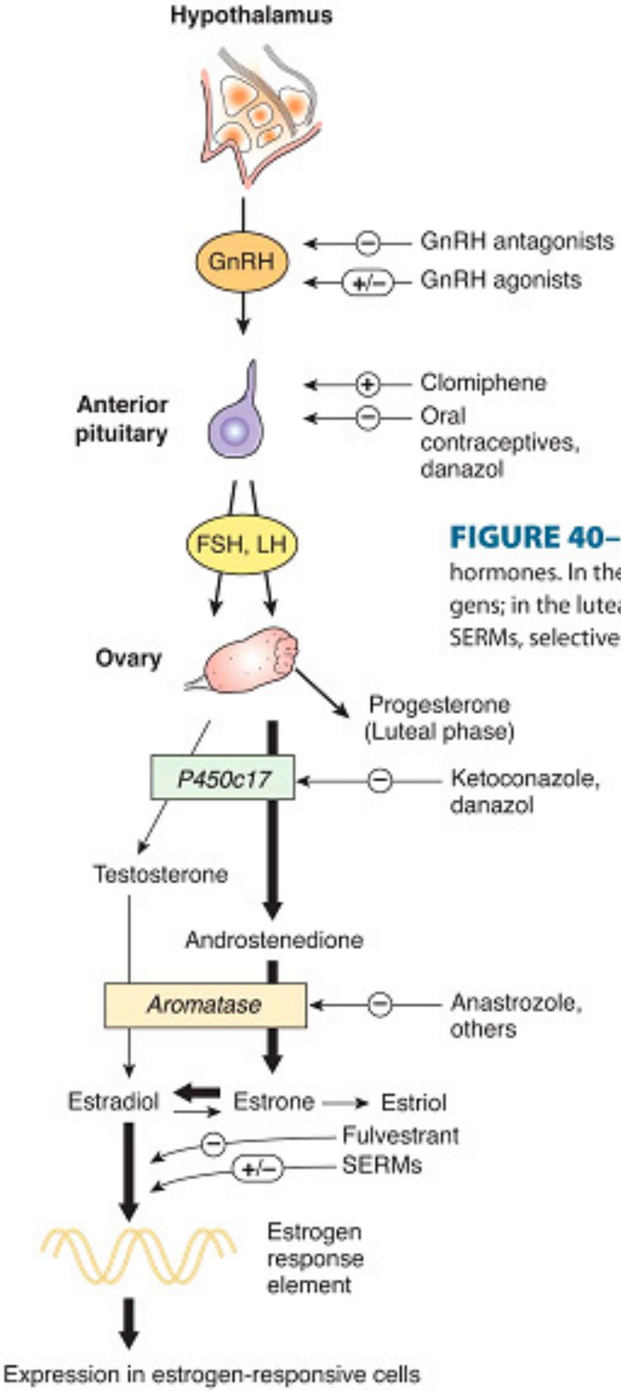


FIGURE 40–5 Control of ovarian secretion and the actions of its hormones. In the follicular phase the ovary produces mainly estrogens; in the luteal phase it produces estrogens and progesterone. SERMs, selective estrogen receptor modulators. See text.

四、 Estrogen &Progesterone Inhibitor & Antagonist

3. Mifepristone (RU 486)

(1) 與 progesterone receptor 給合， ∴抑制progesterone 活性，可使用於停止懷孕400- 600 mg /天 for 4 天 (85%成功)。為性交後緊急避孕藥。

(2) 亦作用於 glucocorticoid receptors ，阻斷皮質固醇的迴饋抑制作用，造成 CRH secretion ↑ 使 adrenal steroid 合成↑。

4. Danazol

→具有弱黃體素、雄性素活性。

→能抑制 LH，FSH

治療子宮內膜組織異位所造成之不孕症 (endometriosis)

五、 Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Analogues

1. 停經之婦女給予 GnRH 可* sti. Ovarian function induce ovulation
2. 但持續給予則反而會抑制 ovarian function
   因 receptor down regulation & desensitization
3. Analogues :
   nafarelin & buserelin s.c. or intranasal / day
   produce ovarian suppression
   nafarelin 治療子宮內膜異位症。
4. GnRH antagonist (with minimal histamine – releasing properties) rapidly suppressing gonadal function
   ganirelix預防以刺激排卵的女性過早達到黃體形成激素高峰

六、Ovulation-Inducing Agents
排卵促進劑 Fertility Agent

■ Clomiphene

· estrogen receptors partial agonist

· 使estrogen 迴饋抑制 GnRH 效果消失

∴使GnRH release →FSH，LH↑排卵

· **治療不孕症**

對治療前具有正常濃度之雌性激素的女性有效

對原發性卵巢或腦下腺功能障礙之病人無效

· 月經第5日開始，口服每日50 mg，服用7天，即有排卵

· **副作用**: ovarian enlargement 卵巢囊腫

六、Ovulation-Inducing Agents
排卵促進劑 Fertility Agent

- **Bromocriptin**
- **Human Menopausal Gonadotropin (hMG, Menotropins)**
  - hMG 加 hCG

    1. 引發排卵

       ·適用於對腦下垂體功能不全或有性腺促泌素(gonadotropin)分泌缺損之婦女

    2. 促進精子發生作用

       · 適用於性腺促泌素(gonadotropin)分泌缺損男性

【Kinetics】

每天給hMG 7~12天，FSH 增加2倍，LH 升高1 ½倍，但urofollitropin不升高LH。

【Pharmacodynamics】

·對於 gonadotropin 缺少婦女，給予hMG治療可以促進卵泡生長及成熟。

·男性 hypogonadotropic hypogonadism,給予hMG治療，50%可以變有生育力。

註：

(1) hMG (Menotropins) 有FSH，LH作用

女：排卵 (卵泡成熟)

男：精子形成

(2) hCG 有LH 作用 (gonadal steroid hormone 之生成)

女：progesterone

男：testosterone

【Dosage】: I.M.才有效

- 每 ampule Menotropin含有75 I.U. FSH 及75 I.U. LH
- 每安瓿 urofollitropin含有75 I.U.FSH及less than 1 I.U. LH

女人: 對於hypothalamic (secondary) hypogonadism

hMG: 每天1-2瓿，for 5-12天，或15天使卵泡成熟，即停用改用 hCG (1萬單位) → 促使排卵，受精著床 (progesterone)

男人: 先使用4-5千單位 hCG 每週三次 6 個月(testosterone)，達到壯陽 masculinization，再使用 menotropins 每週一安瓶 (hMG) spermatogenesis，配合hCG 2千單位每週二次，4個月，在射精之前，產生足夠精子。

- Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)
  - Inducing ovulation

II. THE TESTIS (ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS, ANTIANDROGENS, & MALE CONTRACEPTION)

一. Androgens & Anabolic Steroids

* 由睪丸、卵巢、腎上腺產生。
* 95%: 由Tests 間質細胞所分泌
* 5%: 由Adrenal 分泌

Metabolism

1.

$$\text{testosterone} \xrightarrow{5\alpha\text{-reductase}} \text{dihydrotestosterone (DHT)}$$

(major androgen)

Finasteride (Proscar)抑制5α-reductase

2. in hypothalamus:

$$\text{* testosterone} \xrightarrow{\text{aromatase}} \text{estradiol}$$

* regulating gonadal function

■ Physiologic Effects

* 男性特徵，精子製造

* 拮抗 estrogen

* 促進蛋白同化作用(protein anabolism)

* 骨骼、肌肉之生長、發育

* 紅血球的生成

* 刺激體毛生長

* 增加肝臟合成clotting factors ，triglyceride lipase … 。

註： androgen過度刺激所引起之副作用：

持久勃起Priapism，紅血球增多症polycythemia。

■ Synthetic Steroids With Androgenic & Anabolic Action

1. Testosterone 可口服，吸收快，但大部份被代謝，約僅有1/6為 active form。
2. Methyltestosterone & fluoxymesterone 口服亦有效

■ Pharmacologic Effects

A. Mechanisms of Action

in skin、prostate前列腺、seminal vesicles精液小泡、epididymis副睪

testosterone —5α-reductase / Inhibitor (Finasteride)→ 5α-dihydrotestosterone (活性代謝產物)

FDA 2011年公告：男性服用proscar可能增加侵犯性前列腺癌快速生長及擴散之風險。

B. Effects:

1. (1) 在青春期: 誘發第二性徵

   (2) 在成熟男性:

   * large dose testosterone

     →inh. Gonadotropins

     →testes 間質細胞與小管萎縮

   (3) 在成熟女性:男性化、多毛、肌肉發達

2. sti.Erythrocyte (RBC) 產生

3. ↓nitrogen 分泌進入urine

   ↑protein synthesis, ↓protein break-down

Clinical Uses

1) androgen分泌不足者，hypogonadism生殖腺機能減退

 testosterone 200 mg I.M. 每 1-2週一次

2)隱睪症 cryptorchidism

3) Aging & impotence

4)促進小孩之生長: short stature 身材

5) Osteoporosis 骨鬆症

6) 使用於女人

(a) Breast cancer (∵抑制 estrogen 之致癌)

(b) Femal hypopituitarism

(∵estrogen 會抑制 Pituitary, 利用androgen拮抗 estrogen。

∴androgen 能拮抗estrogen 抑制腦下垂体。)

7) 抑制乳汁分泌

8) 再生性不良貧血

Androgen Side Effect

女性男性化

男性異常

兒童生長障礙

懷孕中胎兒男生化

黃疸

水腫

粉刺

二、Protein Anabolic Action of Androgens
蛋白同化性類固醇

1. 能增加骨骼肌之氨基酸incorporation into (併入)蛋白質及 RNA Polymerase activity↑

   ∴發展出，使用於手術後幫助傷口癒合及體力恢復，使病人健康，製造肌肉，新陳代謝。

2. 此物之化學構造類似 testosterone 促進蛋白質合成 (在肌肉、骨、皮膚) 服用後能增加 肌力

二、Protein Anabolic Action of Androgens
蛋白同化性類固醇

註：男人使用高劑量anabolic steroid (stanozolol)造成

- liver impairment, cholestasis膽汁鬱滯
  (使血清中transaminase↑)
- cholestatic jaundice及升高血中
  asparate transaminase (AST又稱SGOT)↑。

3. **副作用**

睪丸縮小，精虫↓，高劑量: 肝衰竭, Hepatic adenoma and carcinoma, cholestatic jaundice。

女性男性化，月經失調，長毛。

4. 19-nortestosterone之衍生物有:

Oxandrolone

Oxymetholone

stanozolol (Winstrol)

Ethylestrenol (Maxibolin)

→運動員用來增強肌力(奧運運動員曾使用)

三、Androgen Suppression & Antiandrogens

■Androgen supression

*治療攝護腺癌 (prostatic carcinoma)

→↓androgen

→ orchiectomy (睪丸切除)或給予 large dose estrogens

→ 給予GnRH analogue (gonadal supression)

ex. goserelin

nafarelin

buserelin

leuprolide acetate

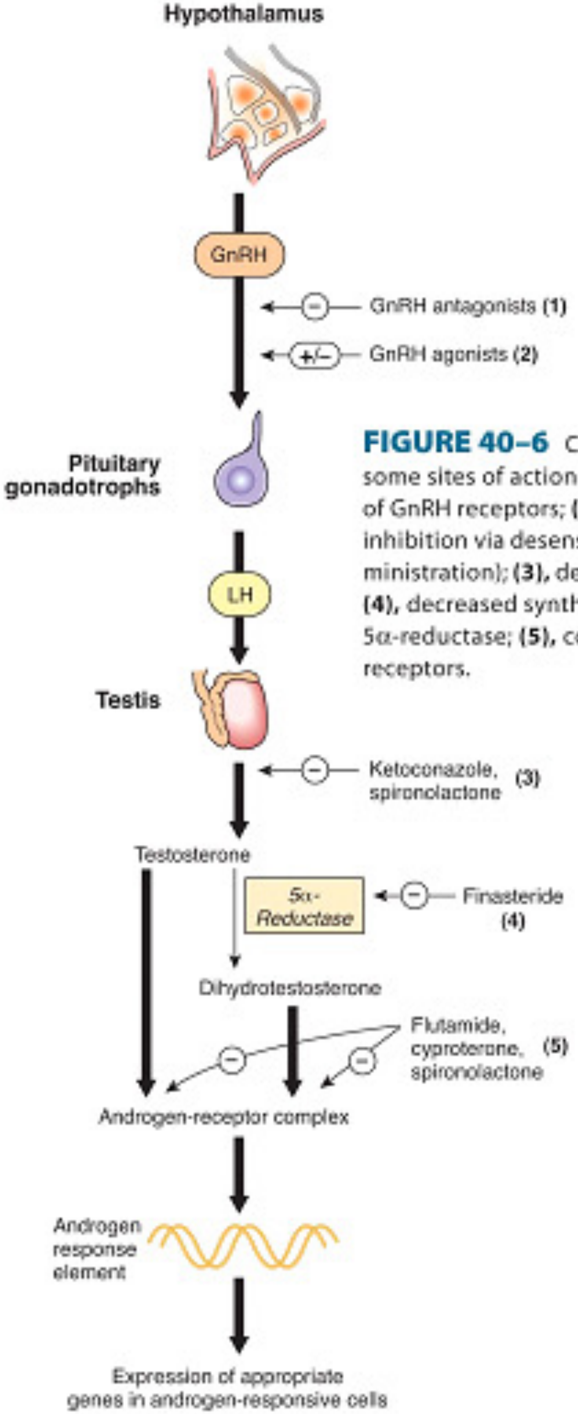


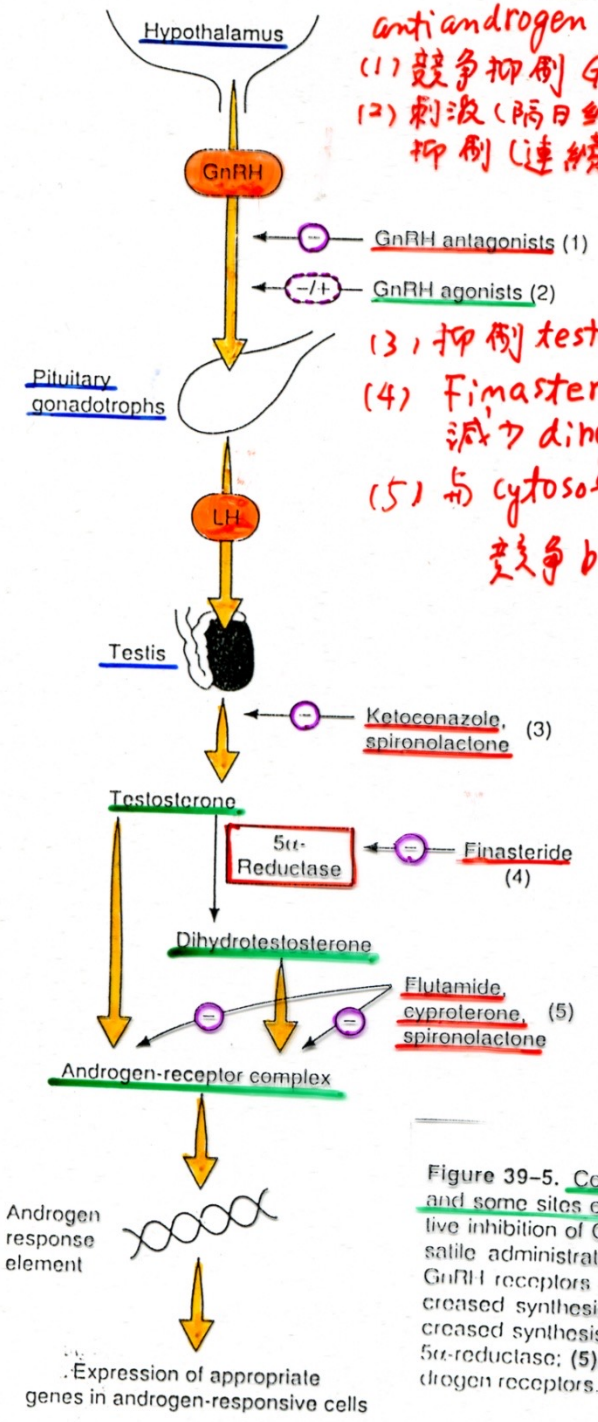
FIGURE 40–6 Control of androgen secretion and activity and some sites of action of antiandrogens: **(1)**, competitive inhibition of GnRH receptors; **(2)**, stimulation (+, pulsatile administration) or inhibition via desensitization of GnRH receptors (–, continuous administration); **(3)**, decreased synthesis of testosterone in the testis; **(4)**, decreased synthesis of dihydrotestosterone by inhibition of 5α-reductase; **(5)**, competition for binding to cytosol androgen receptors.

antiandrogen (leuprolide) 之作用點:

(1) 競爭抑制 GnRH receptor (−)

(2) 刺激 (隔日給藥) GnRH receptor (+)

抑制 (連續給藥) GnRH receptor (−)



(3) 抑制 testosterone 在 testis 之合成 (−)

(4) Finasteride: Proscar: MK906

減少 dihydrotestosterone 之合成 (−)

(5) 與 cytosol androgen receptor

競爭 binding.

Figure 39–5. Control of androgen secretion and activity and some sites of action of antiandrogens. **(1)**, competitive inhibition of GnRH receptors; **(2)**, stimulation (+, pulsatile administration) or inhibition via desensitization of GnRH receptors (, continuous administration); **(3)**, decreased synthesis of testosterone in the testis; **(4)**, decreased synthesis of dihydrotestosterone by inhibition of 5α-reductase; **(5)**, competition for binding to cytosol androgen receptors.

leuprolide之作用點

① 競爭抑制 GnRH receptor (-)

② 刺激 (隔日給藥) GnRH receptor (+)

抑制 (連續給藥) GnRH receptor (-)

③ 抑制 testosterone 在 testis 之合成 (-)

④ Finasteride: Proscar MK 906減少 dihydrotestosterone之合成(-)

⑤ 與 cytosol androgen receptor 競爭 binding.

■製劑

① Leuprolide acetate (antiandrogen)

→s.c. 1 mg/day

② Goserelin (GnRH analogue)

→s.c. once /4 weeks

③ GnRH agonist+flutamide (androgen receptor blocker)

→prevent inital stimulation

→↑↑對androgenic activity 之抑制

■ Antiandrogens

A. Steroid Synthesis

凡可經由降低testicular microsone 之cytochrone P_{450}活性即具有抑制17 α-hydroxylation 及C_{17-20} lyase 裂解作用者

pregnenolone $\xrightarrow{\text{17α-hydroxylase}}$ androgens

↓

progesterone $\xrightarrow{\text{17α-hydroxylase}}$ androgens

能抑制 17α-hydroxylase 者均有antiandrogen作用

B. Conversion of Steroid Precursors to Androgens

* Finasteride (Proscar):

為 5α-reductase inhibitors (前列腺含有此酶 enzyme)

能阻止 testosterone 轉化成 5α-dihydrotestosterone

可縮小前列腺。

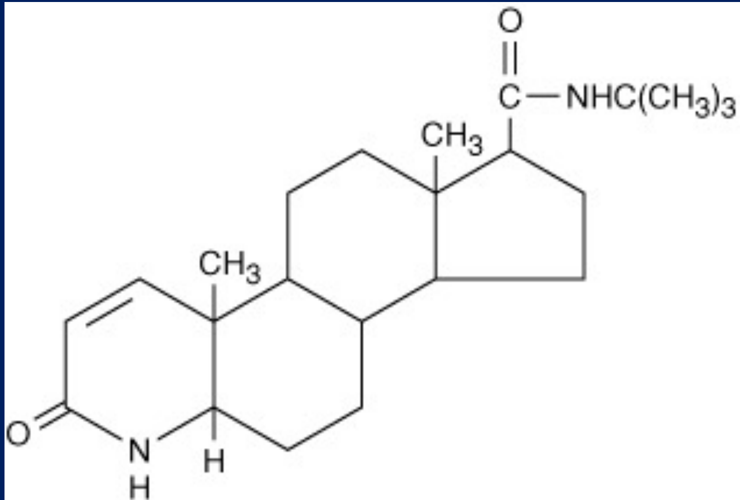
用來治療prostatic hyperplasia。

美國FDA 2011年公告：

男性服用proscar可能增加侵

犯性前列腺癌快速生長及擴

散之風險。



Finasteride

C. Receptor Inhibitors

1. Cyproterone; Cyproterone acetate

(1) 2 mg/天，治療婦女 hirsutism

(2) inh. Androgens

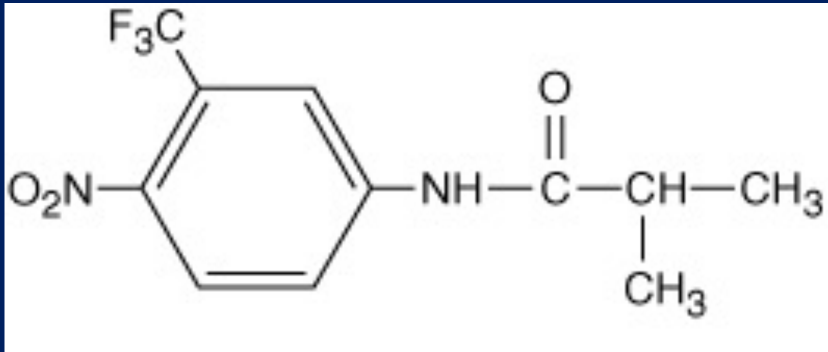
(3) acetate form:

→ 具顯著之 progestational effect

→ inh. Feedback enhancement of LH and FSH

→↑antiandrogen effect

(4) in men: 降低過高之性慾.



Flutamide

C. Receptor Inhibitors

2. Flutamide

→可單獨或與GnRH agonist (Leuprolide, goserelin, nafarelin)
使用於攝護腺癌 (Prostatic carcinoma)

→在體內代謝快速

3. Spironolactone

→治療hyperaldosteronism

BP↓

能減低 17α-hydroxylase 活性↓

→ 50~200 mg/天 治療婦女多毛症

4. Ketoconazole (廣效抗黴菌劑)

a. 為glucocorticoid 及 androgen 合成之抑制劑 (於adrenal)

∵抑制glucocorticoid

∴代償性增加ACTH↑

b. 治療Cushing disease

∵抑制androgen

∴治療婦人多毛症

c. 治男人 prostae carcinoma

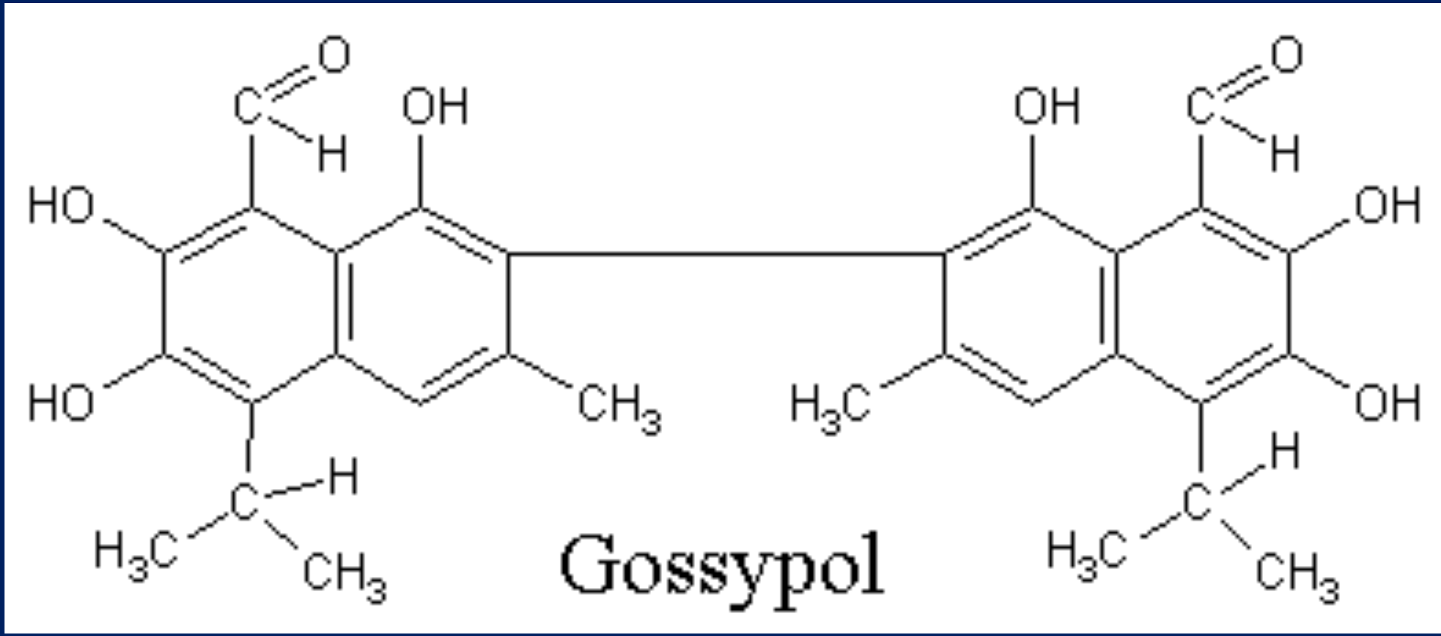
5. Cimetidine

較弱抗雄性激素，長期大量使用會產生男性女乳症

四、Chemical Contraception in Man

* Gossypol : cotton seed

1. 20 mg/天 for 2個月或 60 mg/wk
2. 會使低血鉀症hypokalemia患者產生短暫性麻痺的危險



植物性雌激素(Phytoestrogens)

- 定義：可與雌激素受體結合的植物化合物
- 化學特徵：雜環多酚類化合物
  - 異黃酮類（isoflavones)
  - 木脂素類(lignans)
  - 香豆素類(coumarins)
- 雙向調節作用：

  抗雌激素活性 V.S 擬雌激素活性

植物性雌激素的生物效應

- 雌激素效應較estratiol低10000~14000倍
- 低劑量：雌激素拮抗效應
- 中劑量：產生雌激素活性
- 高劑量：活化ER，產生雌激素增強效應

植物性雌激素的作用

- 促成骨作用，增加骨密度
  - 預防和治療骨質疏鬆症
- 影響體脂分布，降低血清膽固醇和LDL
  - 減少心血管疾病
- 競爭性與ER結合，拮抗雌激的促細胞增殖作用
  - 減少乳腺癌和子宮癌的發生

中國中藥雜誌(2002)

雌激素樣作用的中藥

- 人參
- 甘草
- 補骨脂
- 淫羊霍
- 菟絲子
- 肉蓯蓉
- 枸杞子
- 女貞子
- 丹參
- 川牛膝
- 小茴香
- 五味子
- 蛇床子
- 蒺藜
- 大豆
- 葛根

中國中藥雜誌(2002)
中國期刊網 檢索:中藥and學習記憶(1994-2003)

雌激素樣作用的方劑

- 六味地黃丸、左歸丸、逍遙散、四物湯、二至丸、七寶美髯丹

二至丸

- 組成
  - 女貞子、旱蓮草。
- 功效
  - 滋補肝腎。
- 主治
  - 主治肝腎陰虛，症見口苦咽乾，頭暈眼花，失眠多夢，腰膝酸軟，下肢痿軟，遺精，早年髮白，脈細數等。

七寶美髯丹

- 組成
  - 何首烏、茯苓、牛膝、當歸、枸杞子、菟絲子、破故紙。
- 功效
  - 補益肝腎、養血填精。
- 主治
  - 肝腎虛弱、氣血不足、鬚髮早白、牙齒浮搖、夢遺滑精、筋骨無力、身體消瘦。婦女氣血不足、面色萎黃、疲倦乏力、帶下清稀、腰腿痠軟。

二至丸

女貞子
木犀科 (Oleaceae) 植物
女貞 *Ligustrum lucidum* Ait.乾燥果實

旱蓮草
菊科 (Asteraceae) 植物
鱧腸 *Eclipta prostrata* L.乾燥地上部分
藥材名：田烏草

結 語

- 2000年，美國宣布將人工合成雌激素列為致癌黑名單
- 從中藥提取植物性雌激素成為最熱門的需求
  - 植物性雌激素有效成分的測定與純化
  - 把個別中藥零散的實驗基礎，進行系統性篩選和比較
  - 除了動物實驗，進一步深入探討其藥理作用機制